



# La Ciencia al alcance de la mano 173

Tenemos el placer de presentar en la revista "Encuentros en la Biología" dos contribuciones seleccionadas entre las publicadas *on-line* en la sección «La Ciencia al alcance de la mano» de la web de la SEBBM, sección auspiciada por el Programa de Divulgación de la SEBBM, una de las sociedades científicas más influyentes en España. Los originales de estos artículos aparecieron publicados en octubre y diciembre de 2014, respectivamente. Estos y más artículos podréis encontrarlos en:

([http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10)).

Coordinadores: José Manuel Bautista, Amalia Díez, Teresa Giráldez, Almudena Porras, Isabel Varela Nieto y Enrique Viguera Mínguez.

## Resistir el déficit de oxígeno



Autora: Edurne Berra  
Cell Biology & Stem Cells Unit,  
CIC bioGUNE

**Resumen:** Ya lo dijo Darwin “no son las especies más fuertes las que sobreviven, ni las más inteligentes, sino aquellas que se adaptan mejor al cambio”. El oxígeno es vital y su déficit puede resultar dramático. Los organismos han ingeniado complejos dispositivos para resistir los peligros de la hipoxia. Adaptarse o morir: no queda otra.

**Summary:** Darwin wrote, "it is not the strongest of the species that survive, nor the most intelligent, but the one most responsive to change". Oxygen is vital and its deficit can be dramatic. The organisms have evolved complex strategies to deal with the dangers of hypoxia. Adapt or die: it's your choice.

Muy probablemente nada ha dado más forma a nuestro planeta que la molécula de oxígeno: O<sub>2</sub>. Su primera aparición en la atmósfera se remonta a la era Paleoproterozoica, hace alrededor de 2.500 millones de años, como un producto de la fotosíntesis de cianobacterias. Su acumulación supuso una extraordinaria revolución y aparecieron nuevas funciones biológicas. En particular, la respiración celular, capaz de utilizar el oxígeno y generar antioxidantes para neutralizar sus efectos nocivos, condujo al desarrollo de formas de vida cada vez más complejas. Éstas, a su vez, diseñaron sofisticadas estrategias para captar y transportar el oxígeno a los cientos de miles de millones de células que alberga, por ejemplo, un *Homo sapiens*.

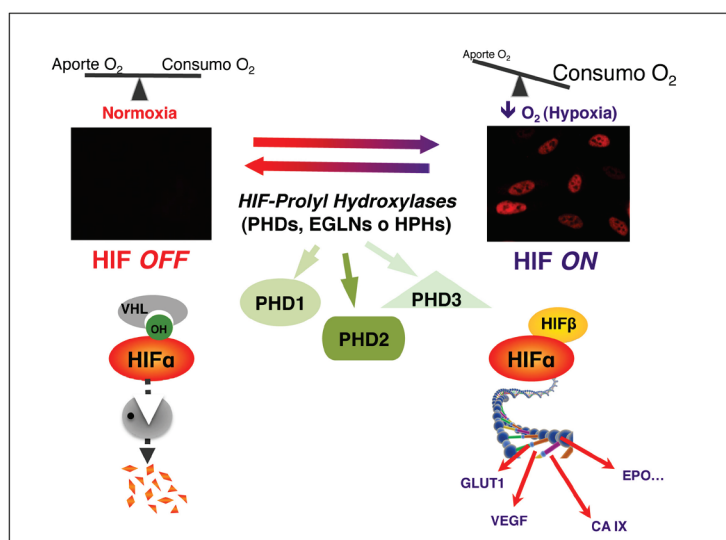
Y es que el oxígeno es, para la mayoría de las especies vivas de la Tierra, el aceptor final de electrones en la cadena transportadora de la mitocondria que es la encargada de producir energía (ATP). El déficit de oxígeno (hipoxia), incluso transitorio, limita la producción de energía y puede tener, por consiguiente, consecuencias dramáticas si no se ponen en marcha los ajustes necesarios. Ya en el año 403 a. C. Hui Jiao, que recorría la Ruta de la Seda, anotaba así la enfermedad de su compañero de viaje: "*El viento helaba hasta los huesos en la sombría vertiente norte de las Montañas Nevadas. Hui Jing estaba grave, su boca espumeaba, perdía fuerzas muy aprisa y desfallecía aquí y allá. Finalmente cayó muerto sobre la nieve*". Sin saberlo y sin conocer la existencia del oxígeno ni las razones por las que es indispensable(1), este cronista chino describía, por primera vez, las consecuencias de la hipoxia ocasionada por la bajada de la presión parcial de oxígeno en alta montaña, el hoy denominado mal de altura.

Para resistir los peligros de la hipoxia, los organismos han diseñado tejidos especializados, como el cuerpo carotídeo, y sensores moleculares que la detectan y ante la que responden poniendo en marcha múltiples medidas correctoras. Dichas medidas tienen como misión garantizar la homeostasis del oxígeno y la supervivencia del organismo. En cuestión de segundos o minutos, se ponen en marcha medidas que protagonizan la primera línea de defensa (aumento de la respiración y del ritmo cardíaco) y aseguran el aporte de oxígeno a órganos vitales como el corazón y el cerebro. A más largo plazo, y en caso necesario, entran en juego medidas adicionales que provocan cambios en la expresión de genes con un objetivo muy concreto: exprimir al máximo el oxígeno disponible. Para ello, disminuye la expresión de genes que aumentan el consumo de oxígeno y crece la de aquellos que facilitan su distribución. Así, se incrementa, entre otros, la producción de eritropoyetina (EPO) que estimula las células madre de la médula ósea para que aumenten la fabricación de glóbulos rojos que son los encargados de transportar el oxígeno.

Las PHD (*Prolyl Hydroxylase Domain containing proteins*), también conocidas como EGL o HPHs son una familia de enzimas ingeniería a lo largo de la evolución como los sensores moleculares del oxígeno(2). Estas enzimas usan el oxígeno para modificar sus sustratos en una reacción denominada hidroxilación y que consiste en la adición de un grupo -OH. El factor de transcripción HIF (*Hypoxia Inducible Factor*) es el primer sustrato descrito de estas enzimas. HIF es realmente el director de orquesta que dirige la expresión de un número considerable de los genes necesarios para resistir la hipoxia(3). Este director es, en realidad, un dúo formado por las proteínas HIF alfa e HIF beta, aunque sólo HIF alfa es sustrato de las PHD. Si, como sucede normalmente, hay suficiente oxígeno (normoxia), las PHD hacen su trabajo, HIF alfa hidroxilado se alía con VHL(4) y se destruye en una fábrica de reciclaje que es el proteasoma. Su esperanza de vida es inferior a los 5 minutos. Por el contrario, la hipoxia provoca el paro forzoso de las PHDs ya que no disponen de oxígeno y así, HIF alfa que se libra de su destrucción toma la batuta, escoltada por HIF beta, para dirigir su orquesta de genes.

La sintonía entre los ajustes puestos en marcha para afrontar la hipoxia es vital para el desarrollo del feto y necesaria durante el ejercicio físico o la adaptación a la altura. Por ello, asistimos a un creciente desarrollo y uso de equipaciones más o menos sofisticadas que simulan estancias en altitud para mejorar el rendimiento de deportistas o con fines terapéuticos (5). Pero existe otra cara de la moneda, y es que fallos en la sintonía, y por consiguiente un aporte de oxígeno inadecuado (por exceso o por defecto), se relacionan con enfermedades muy diversas como cáncer, diabetes, obesidad y patologías neurodegenerativas o cardiovasculares (6). Las investigaciones de los últimos años han revelado que las PHD e HIF, aunque esenciales, son solo una parte del dispositivo para resistir la hipoxia. Existe, por consiguiente, un gran interés entre los científicos por descifrar al más mínimo detalle quién, cómo y cuándo participa en este complejo engranaje. El reto está ahí y las expectativas son muy ambiciosas: los frutos de estas investigaciones podrían representar nuevas oportunidades para comprender y mejorar el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades que son males endémicos de nuestra sociedad.

175



**Figura:** PHD e HIF: un dispositivo *off/on* para afrontar la hipoxia a nivel molecular.

### SEMBLANZA BIOGRÁFICA DE LA AUTORA

Licenciada en Farmacia por la Universidad de Navarra (1989), Master por la ULB (Bélgica, 1990) y Doctora en Ciencias por la UAM (1996). Comenzó su carrera investigadora, bajo la supervisión del Prof. Jorge Moscat en el CBM "Severo Ochoa", centrándose en el estudio de PKCz y I. Tras una primera estancia postdoctoral de 2 años, en 1998 se inició en el estudio de los mecanismos moleculares implicados en la adaptación a la hipoxia dirigida por el Prof. Jacques Pouyssegur (CNRS-UMR6543, Francia) y obtuvo una plaza de Chargé de Recherche (CNRS-CR1) en 2001. Desde 2007, es jefa de grupo en CIC bioGUNE y su investigación gira alrededor de la relevancia fisiopatológica de dos familias de proteínas claves en la respuesta a hipoxia: HIF y PHD. Edurne es autora de 48 publicaciones científicas en revistas de reconocido prestigio internacional y miembro de la Red Europea de Hipoxia (*HypoxiaNet*), la SEBBM y la ASEICA.